



双氯芬酸钠缓释微胶囊的制备与表征

窦 苓, 戴玉杰, 王静文, 郭永恩

(工业微生物教育部重点实验室, 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘要: 以乙基纤维素为壁材, 采用乳化-溶剂扩散技术制备双氯芬酸钠缓释微胶囊, 通过考察包封率和载药量确定其制备工艺, 并对微胶囊的形态和释放度等理化性能进行表征. 结果表明, 当有机相中乙基纤维素的质量浓度为 3×10^{-2} g/mL, 水相中乳化剂十二烷基硫酸钠的质量浓度为 3×10^{-3} g/mL, 双氯芬酸钠与乙基纤维素的投料比 $m_{EC}:m_{DS}$ 为 1:1, 搅拌速度 900 r/min 时制备出的微胶囊形态圆整, 粒径范围 6~24 μm , 药物包封率达 25.12%, 在人工肠液中可平稳缓释达 8 h.

关键词: 双氯芬酸钠; 微胶囊; 乳化-溶剂扩散法; 乙基纤维素

中图分类号: O636.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2009)02-0021-04

Preparation and Characterization of Diclofenac Sodium Microcapsules

DOU Ling, DAI Yu-jie, WANG Jing-wen, GUO Yong-en

(Key Laboratory of Industrial Microbiology, Ministry of Education,
College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: The Diclofenac Sodium microcapsules were prepared by emulsion-solvent diffusion technique using ethyl cellulose as carrier polymer. The technology was optimized by investigating encapsulation efficiency and drug loading. The physicochemical properties of microcapsules such as the appearance and in vitro drug release were characterized. The results show that the prepared microcapsules are spherical with a size distribution range of 6~24 μm under 3×10^{-2} g/mL of ethyl cellulose in organic solvent, 3×10^{-3} g/mL of SDS in water, 1.0 of the ratio of Diclofenac Sodium to ethyl cellulose ($m_{EC}:m_{DS}$) and 900 r/min of stirring rate. The encapsulation efficiency is found to be 25.12%. Diclofenac Sodium microcapsules can stably release within 8 h in artificial intestinal fluid.

Keywords: Diclofenac Sodium; microcapsule; emulsion-solvent diffusion; ethyl cellulose

双氯芬酸钠(Diclofenac Sodium, 简称 DS), 为一新型的非甾体抗炎镇痛药, 具有良好的解热镇痛作用, 其适应症为各种风湿、类风湿性关节炎、红斑狼疮、关节强直性脊椎炎、各种手术后引起的疼痛及各种原因引起的发热等^[1]. 由于该药在同类药物中具有疗效好、副作用小、长期应用无积蓄性等优点, 所以自从 1995 年以来已在 120 多个国家和地区应用, 成为世界畅销药之一. 目前, 有关 DS 的常用剂型有片剂、微囊剂、胶囊剂、缓释丸剂、栓剂、颗粒剂等^[2]. 该药口服吸收迅速, 但半衰期短, 约为 1.5 h, 需日服 3~4 次才能维持药效^[3], 为此需要研制以双氯芬酸钠为芯材的缓释微胶囊, 它比普通肠溶片剂有效血药浓度稳定

且持久, 毒副作用低, 服药次数少. 鉴于乙基纤维素具有既不溶解也不溶蚀的特点, 本文旨在以此材料为壁材, 研究双氯芬酸钠缓释微胶囊的制备与表征^[4].

1 材料与方法

1.1 材料

双氯芬酸钠原料药(DS), 济南奥德凯药业有限公司; 扶他林(DST, DS 肠溶片, 每片 25 mg, 对照用), 北京诺华制药有限公司; 乙基纤维素(EC), 成都科龙化工试剂厂; 十二烷基硫酸钠(SDS), 天津元立化工有限公司; 磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、氢氧化钠、甲醇、

收稿日期: 2008-08-27; 修回日期: 2008-10-29

作者简介: 窦 苓(1983—), 女, 天津人, 硕士研究生.

二氯甲烷等均为分析纯试剂.

1.2 仪器

UVmini-1240 型紫外-可见分光光度计,日本 SHIMADZU 公司;XL30 型扫描电子显微镜,荷兰 Philips 公司; VECTOR22 型傅里叶变换红外光谱仪,德国 Bruker 公司;KQ3200DE 型数控超声波清洗器,上海精密仪器仪表有限公司;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌,上海东玺制冷仪器设备有限公司.

1.3 实验方法

1.3.1 溶液的配制

人工胃液:取稀盐酸 16.4 mL,加水约 800 mL 与胃蛋白酶 10 g (3 800 U/mg),摇匀后,加水稀释至 1 000 mL 即得.

人工肠液:取磷酸二氢钾 6.8 g,加水 500 mL 使溶解,用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 6.8;另取胰蛋白酶 10 g (2 500 U/mg),加水适量使溶解,将两液混合后,加水稀释至 1 000 mL 摇匀即得.

pH 6.8 磷酸盐缓冲液:取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL,加 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 118 mL,用水稀释至 1 000 mL,摇匀即得.

1.3.2 DS 缓释微胶囊的制备^[5]

称取 EC 适量,溶解于 20.0 mL 二氯甲烷-甲醇(体积比 1:1)混合溶剂中,将 DS 溶解在其中制成有机相.另取一定量的 SDS,溶于 100 mL 水中制成水相,将有机相缓慢加入水相,在一定速度下搅拌使之乳化,继续搅拌使有机相挥发得包覆双氯芬酸钠的乙基纤维素微胶囊.将制得的微胶囊抽滤,水洗,40 °C 干燥保存.

1.3.3 DS 缓释微胶囊的表征

用光学显微成像系统观察并拍摄 DS 微胶囊在湿态下的形貌,采用自编软件对所得微胶囊图像进行处理,测得每个微胶囊直径,同时得出微胶囊的粒径分布^[6];用扫描电镜观察并拍摄 DS 微胶囊在干态下的形貌;通过红外光谱分析确定 DS 在微胶囊化前后结构和性质是否发生了改变.

1.3.4 DS 紫外测试波长的选择^[7]

精密称取 DS 对照品适量,加乙醇溶解,制成 0.25 mg/mL 的溶液,再用 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释制成 20 mg/L 的溶液.使用紫外-可见分光光度计在 250~350 nm 波长范围内扫描.结果显示 DS 在 276 nm 处有最大吸收,故选择 276 nm 为测定波长.

1.3.5 DS 标准曲线的绘制^[7]

精密称取 DS 对照品 25 mg,加乙醇溶解,制成 0.25 mg/mL 的溶液.精密吸取上述溶液 0.5、1.0、2.0、

3.0、4.0、5.0 mL,分别置于 50 mL 容量瓶,用 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释至刻度,并以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为空白,在 276 nm 处测定吸光度(A),经线性回归得 $A = 0.0323C + 0.0072$, $R^2 = 0.9997$.由此可见,DS 在 2.5~25 mg/L 内线性关系良好.

1.3.6 载药量与包封率的测定^[7]

精密称取自制 DS 微胶囊 50 mg 置于 10 mL 容量瓶中,加乙醇溶解超声处理 30 min 后定容.吸取上述溶液 1 mL 置于 50 mL 容量瓶中,加 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释至刻度,放置 15 min,微孔滤膜(8 μm, Φ25,上海兴亚净化材料厂)过滤,在 276 nm 处测定吸光度.将所得吸光度值带入标准曲线,计算出溶液中 DS 的浓度,进而计算出微胶囊中的 DS 含量.按下式计算 DS 微胶囊载药量及包封率:

$$\text{载药量} = \frac{\text{微胶囊中药物的量}}{\text{微胶囊质量}} \times 100\%$$

$$\text{包封率} = \frac{\text{微胶囊中药物的量}}{\text{投入药量}} \times 100\%$$

1.3.7 体外释放实验

按中国药典 2005 年版附录中缓释胶囊测定方法,采用溶出度测定方法第一法(转篮法)^[8].将精密称取的微胶囊放入转篮中,以人工胃液、人工肠液各 1 000 mL 为释放介质,温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,转速为 $(50 \pm 1)\text{r/min}$,每隔一段时间取释放液 5 mL(同时补充同温的释放介质 5 mL),以微孔滤膜过滤后,用 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释,再于 276 nm 处测定吸光度(pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为空白),以标准曲线方程计算出 PS 的质量浓度和药物累积释放率,得出 DS 微胶囊在人工肠液、人工胃液中的累积释放曲线.同法测得 DST 在人工肠液中的累积释放曲线,供对照.用 Weibull 分布函数对实验数据进行拟合,得到药物溶出度 Weibull 分布参数^[9].

2 结果与讨论

2.1 DS 缓释微胶囊的制备条件筛选

通过对 EC 的质量浓度 ρ_{EC} 、投料比 $m_{\text{EC}} : m_{\text{DS}}$ 、SDS 的质量浓度 ρ_{SDS} 三个因素进行考察,以微胶囊的包封率和载药量的综合指标为考察指标,进行制备条件筛选.

$$\text{综合指标} = (\text{包封率} + \text{载药量}) / 2 \times 100\%$$

2.1.1 ρ_{EC} 对微胶囊包封率和载药量的影响

由表 1 可以看出,固定 $m_{\text{EC}} : m_{\text{DS}}$ 为 1:1, ρ_{SDS} 为 $4 \times 10^{-3} \text{g/mL}$,转速 900 r/min,分别采用不同的 ρ_{EC} 制备微胶囊,随着壁材用量的增加,DS 的用量也增加,芯材和壁材的浓度过高使得包封效果不理想,包

封率和载药量均逐渐减小,形成的微胶囊壁膜增厚,壁膜的渗透性就降低,同时微胶囊易发生粘连现象,形成空胶囊的几率增加,因此考虑综合评价指标选择 ρ_{EC} 为 3×10^{-2} g/mL.

表 1 ρ_{EC} 对微胶囊包封率和载药量的影响

Tab.1 Effects of ρ_{EC} on the encapsulation efficiency and drug loading

$\rho_{EC}/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	包封率/%	载药量/%	综合评价/%
3×10^{-2}	18.17	12.16	15.17
4×10^{-2}	15.68	10.50	13.09
5×10^{-2}	14.82	9.88	12.35
6×10^{-2}	7.57	5.05	6.31

2.1.2 $m_{EC} : m_{DS}$ 对微胶囊包封率和载药量的影响

由表 2 可见,固定 ρ_{EC} 为 3×10^{-2} g/mL, ρ_{SDS} 为 4×10^{-3} g/mL,转速 900 r/min,分别采用不同的 $m_{EC} : m_{DS}$ 制备微胶囊,随着芯材含量的增加,药物的损失量也增加,微胶囊的包封率降低;当壁材的含量增加时,形成的空胶囊量也有所增加,导致微胶囊的载药量减小,微胶囊的粒径变大,粒度分布变窄,分散性较差.在综合评价指标的基础上,选择 $m_{EC} : m_{DS}$ 为 1 : 1.

表 2 $m_{EC} : m_{DS}$ 对微胶囊包封率和载药量的影响

Tab.2 Effects of $m_{EC} : m_{DS}$ on the encapsulation efficiency and drug loading

$m_{EC} : m_{DS}$	包封率/%	载药量/%	综合评价/%
1 : 0.5	22.10	8.86	15.48
1 : 1	21.58	10.79	16.19
1 : 1.5	19.58	11.75	15.67
1 : 2	18.17	12.16	15.17
1 : 2.5	18.16	12.97	15.56

2.1.3 ρ_{SDS} 对微胶囊包封率和载药量的影响

由表 3 可以看出,固定 ρ_{EC} 为 3×10^{-2} g/mL, $m_{EC} : m_{DS}$ 为 1 : 1,转速 900 r/min,分别采用不同的 ρ_{SDS} 制备微胶囊,SDS 用量过少不能形成乳状液,无法制成微胶囊.而 SDS 用量过大时,微胶囊表面小孔的孔径增大,药物容易泄露到囊外,包封率降低.

表 3 ρ_{SDS} 对微胶囊包封率和载药量的影响

Tab.3 Effects of ρ_{SDS} on the encapsulation efficiency and drug loading

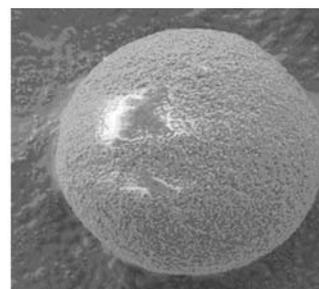
$\rho_{SDS}/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	包封率/%	载药量/%	综合评价/%
2×10^{-3}	—	—	—
3×10^{-3}	25.58	12.79	19.19
4×10^{-3}	20.74	10.37	15.56
5×10^{-3}	15.98	7.99	11.99

图 1 中(a)、(b)分别是 ρ_{SDS} 为 5×10^{-3} g/mL与 3×10^{-3} g/mL时制得微胶囊的扫描电镜图像,可见 SDS 用量大则制成的微胶囊粒径较小, ρ_{SDS} 为 $5 \times$

10^{-3} g/mL时所得微胶囊表面粗糙且孔径大.因此在综合评价指标的基础上,选择 ρ_{SDS} 为 3×10^{-3} g/mL.



(a) $\rho_{SDS}=5 \times 10^{-3}$ g/mL



(b) $\rho_{SDS}=3 \times 10^{-3}$ g/mL

图 1 微胶囊的扫描电镜图像

Fig.1 SEM image of the microcapsules

2.2 微胶囊的性质表征

2.2.1 微胶囊的颗粒形貌观察

在 ρ_{EC} 为 3×10^{-2} g/mL, $m_{EC} : m_{DS}=1 : 1$ 、 ρ_{SDS} 为 3×10^{-3} g/mL、转速 900 r/min 的优化条件下制备微胶囊,用 TE2000U 研究型光学显微成像系统对其形貌进行观察,如图 2 所示,可以看出芯材以多核分散在微胶囊壁材中.

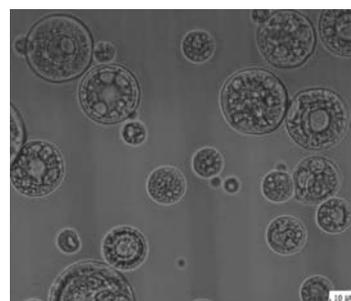


图 2 微胶囊的光学显微图像

Fig.2 Appearance of the microcapsules under optical microscope

2.2.2 微胶囊的粒径分布

图 3 为优化条件下制备所得 DS 微胶囊的粒径分布图,粒径范围在 6 ~ 24 μm 之间的占总个数的 91.3%,计算所得的平均粒径为 10.53 μm .

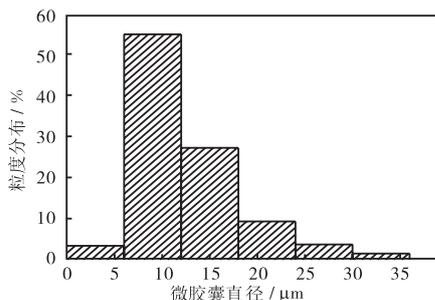


图3 微胶囊粒径分布图

Fig.3 Diameter distribution of the microcapsules

2.2.3 微胶囊的红外光谱

图4为DS及其微胶囊的红外光谱图,图中 3259 cm^{-1} 处为二苯胺仲氢的吸收峰; 3036 cm^{-1} 为苯环C—H的吸收峰; 1576 cm^{-1} 和 1400 cm^{-1} 为 COO^- (C=O)的吸收峰; 1283 cm^{-1} 为—CN的吸收峰.在经过微胶囊化后这些基团在DS微胶囊的红外光谱图中仍然保留,由此断定微胶囊中含有DS,其分子结构及性质并没有因为微胶囊化而有所改变.

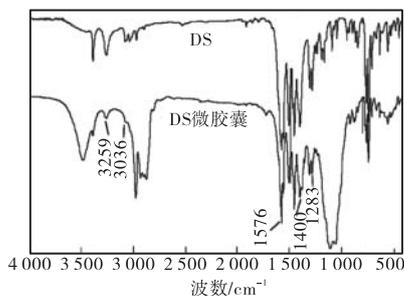


图4 DS及其微胶囊的红外光谱

Fig.4 IR spectra of DS and DS microcapsules

2.3 微胶囊的体外释放性能

图5为体外累积释放曲线.由图中可以看出,DS缓释微胶囊在人工胃液中释放行为不好,8h仅释放16.59%,而其在人工肠液中8h释放率为92.31%,说明所制得的DS缓释微胶囊具有一定的控释效果.

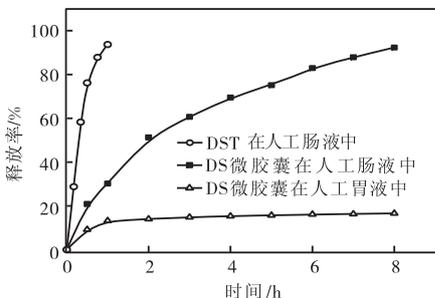


图5 体外累积释放曲线

Fig.5 Curves of in vitro cumulative release

由表4中体外释放参数(经Weibull分布处理)可见,DS缓释微胶囊的 t_d 、 t_{50} 均较DST长(如 $\Delta t_d =$

159.35 min),且统计学计算表明两种制剂间 t_d 、 t_{50} 均存在显著性差异($P < 0.05$).由图5可见,前者8h释放率为92.31%,而后者1h的释放率就为93.74%,表明DS缓释微胶囊缓释效果较为明显.

表4 体外释放参数(Weibull分布)

Tab.4 Parameters of in vitro release (Weibull distribution)

制剂	t_{50}/min	t_d/min	M
DS微胶囊	118.99	183.04	0.85
DST	17.33	23.69	1.17

注: t_{50} 为药物释放50%所需的时间; t_d 为药物释放63.2%所需的时间; M 为形状参数.

3 结论

(1)双氯芬酸钠缓释微胶囊的最佳制备条件为:有机相中乙基纤维素的质量浓度 $3 \times 10^{-2}\text{ g/mL}$,水相中乳化剂十二烷基硫酸钠的质量浓度 $3 \times 10^{-3}\text{ g/mL}$,双氯芬酸钠与乙基纤维素的投料比 $m_{\text{EC}} : m_{\text{DS}}$ 为1:1,搅拌速度900 r/min.

(2)最佳制备条件下制备出的双氯芬酸钠缓释微胶囊形态圆整,表面无大的孔洞,粒径范围为6~24 μm ,药物包封率达25.12%,在人工肠液中可平稳缓释达8h,缓释效果明显优于DS肠溶片.

参考文献:

- [1] 林宁,肖学成,饶泽萍. 双氯芬酸钠缓释微丸的制备及体外释放度[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(2):85-87.
- [2] 刘国强,刘保良. 双氯芬酸钠新制剂研究进展[J]. 中国药业,2003,12(9):71-73.
- [3] Riess W, Stierlin H, Degen PH, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren [J]. Scand J Rheumatol (Suppl), 1987,22:17-29.
- [4] 陈磊,周亚球. 乙基纤维素在缓释药物制剂中的应用[J]. 安徽医药,2008,12(1):8-9.
- [5] 李晓芳,洪慧,何琳. 阿司匹林胃漂浮微球的制备[J]. 广东药学院学报,2006,22(1):13-18.
- [6] 宋益民. 卡托普利生物粘附型缓释系统的研制与体内评价[D]. 青岛:中国海洋大学,2005.
- [7] 毛静怡,蒋东. 双氯芬酸钠缓释制剂含量及体外溶出度的测定[J]. 中国临床药学杂志,2001,10(2):105-106.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 北京:化学工业出版社,2005:1031-1032.
- [9] 张莉,夏运岳. 用电子表格 Excel 计算药物溶出度 Weibull 分布参数[J]. 药学进展,2002,26(1):48-50.